FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST
UNIVERSITÉ DE PARIS V

ANNÉE 1973 N° 2123 M

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

PRUNET Dominique, Jean-Claude

né le 21 Septembre 1947 à TÜBINGEN (ALLEMAGNE)

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1973

AMYLOSE ET MYÉLOME

A propos d'une observation

Président : Monsieur le Professeur Didier FRITEL.

3, rue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 92 Neuilly-sur-Seine

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST
UNIVERSITÉ DE PARIS V

ANNÉE 1973

N° 2123 M

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

PRUNET Dominique, Jean-Claude

né le 21 Septembre 1947 à TÜBINGEN (ALLEMAGNE)

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1973

AMYLOSE ET MYÉLOME

A propos d'une observation

Président : Monsieur le Professeur Didier FRITEL

3, rue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 92 Neuilly-sur-Seine

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon père

A ma mère

A mes sœurs

A mes beaux-frères

et à mes amis

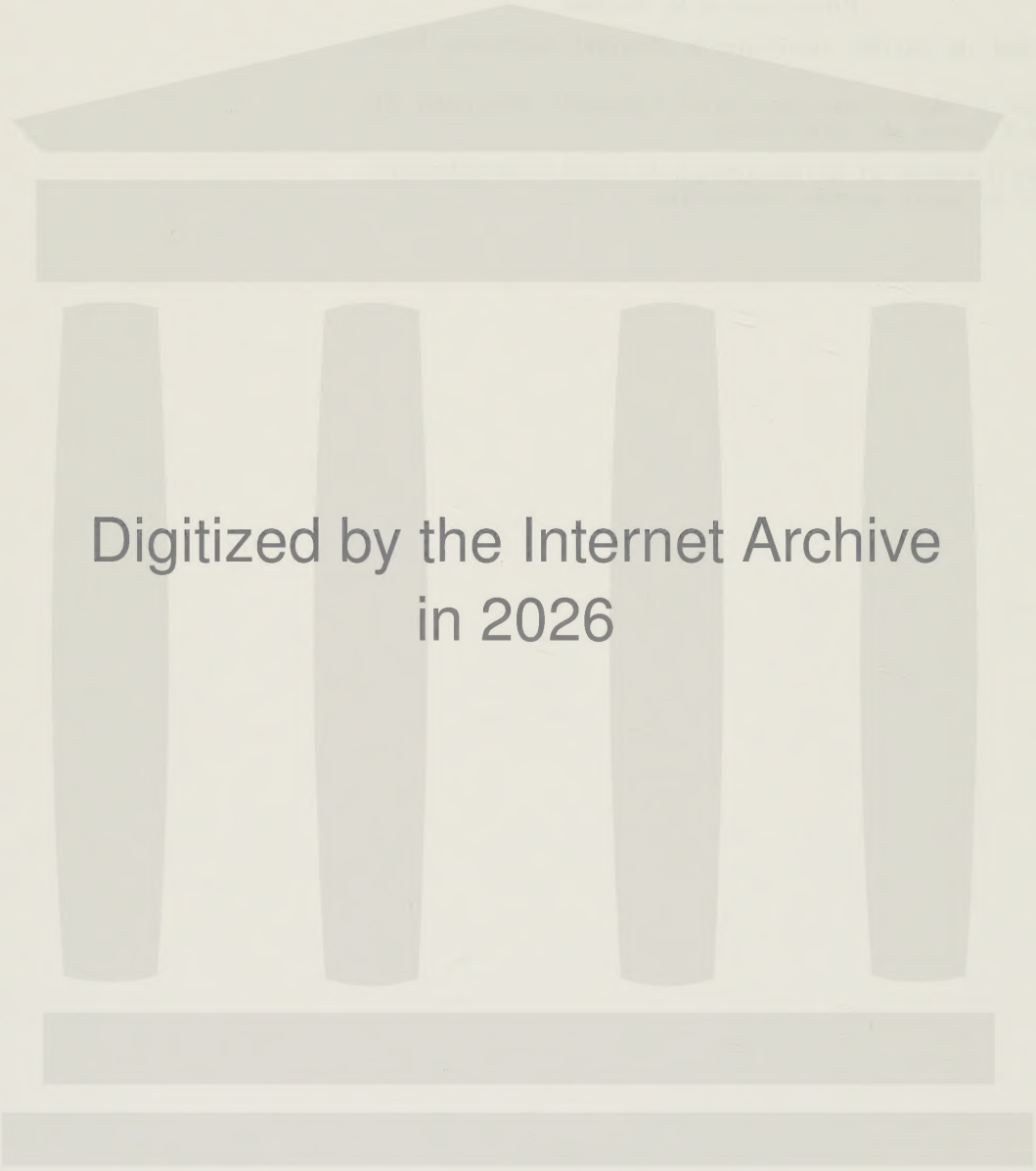
A M. le Professeur Didier FRITEL

Professeur à la Faculté

Chef de service médecine à l'hopital Ambroise Paré

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre grande admiration.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0039

A. M. le Professeur Agrégé Claude Betourné

dont la bienveillance et l'intérêt qu'il nous a portés en nous guidant, nous a permis de réaliser cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

I. INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion de suivre, chez une femme de 72 ans, l'évolution d'un curieux syndrome autorisant le double diagnostic d'amylose cutanéo-muqueuse, et de myélome probable. Nous nous sommes alors demandé si une telle association devait être considérée comme fortuite et s'il existait entre les deux affections des relations de causalité ou de réciprocité. Consultant la littérature française et étrangère suffisamment récente pour avoir bénéficié des acquisitions concernant l'immunologie, nous avons eu la surprise d'une part de retrouver quelques observations analogues, certes en nombre réduit, puisque leur intérêt permet de penser qu'elles ont toutes été recueillies et publiées, d'autre part de retenir des arguments autorisant d'intéressantes hypothèses étiopathogéniques, mais non des affirmations concrètes.

Telles sont donc les raisons qui, sur le conseil de nos maîtres, nous ont incité à faire de ce cas le point de départ de notre thèse. Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi et suivi le plan que voici :

— Historique des travaux qui ces dernières décennies ont donné et à l'amylose et au myélome leurs aspects actuels.

— Exposé de notre observation.

— Mise au point du problème des amyloses cutanéo-muqueuses.

— Mise au point du problème des myélomes.

— Etude de l'association amylose-myélome telle qu'elle apparaît de notre cas, et aussi des observations publiées antérieurement.

— Essai d'interprétation pathogénique de cette association, en utilisant surtout les particularités de la substance amyloïde, ultra-structure, lieu de sécrétion, rôle des immunoglobulines, troubles de l'immunité dans l'amylogenèse, enfin influences réciproques de l'amylose cutanéo-muqueuse et du myélome.

Certes, nous ne prétendons pas faire notablement avancer une question traitée par les plus grands spéciailstes qui n'aboutissent guère qu'à des propositions pathogéniques, et non à des conclusions absolument décisives. Mais nous pensons que ce n'est que par l'accumulation des cas et des examens auxquels ils donnent lieu, que la question se précisera, et que bien des points encore laissés dans l'ombre gagneront en clarté, pour le plus grand bénéfice de l'intérêt dogmatique et de l'intérêt pratique du problème amylose-myélome.

II. HISTORIQUE

La maladie amyloïde, ou dégénérescence amyloïde, dite encore cireuse ou lardacée, doit sa première description à ROKITANSKY, description reprise peu après, en 1853, par VIRCHOW, qui en donnait une première définition :

« Infiltration des tissus par une substance spéciale, amorphe, translucide, qui a la propriété de se colorer en brun par l'iode et qui s'avéra non pas voisine de l'amidon, comme cru primitivement, mais composée d'acide chondroïtine-sulfurique avec une substance albuminoïde mal définie; lésion d'origine vasculaire, qui ne semble pas attaquer les éléments nobles des organes; ce n'est donc pas une dégénérescence à proprement parler. Elle est toujours secondaire à d'autres affections, et en particulier aux suppurations prolongées, à la tuberculose, à la syphilis. Elle ne donne lieu qu'à des symptômes banaux et ne peut être soupçonnée en clinique. »

Cette définition très succincte devait rapidement s'enrichir de nouvelles observaitons; BUDD, WILKS, en 1856, décrivent le dépôt, dans certaines organes, foie, rate et reins surtout, d'une abondante substance amorphe, mais toujours persistait la notion d'une maladie secondaire en particulier à une infection chronique suppurante. La forme primitive de la maladie amyloïde ne fut établie que par WILD en 1886, par LUBARSH en 1929, sans suppuration chronique associée, mais avec répartition différente des dépôts touchant plus volontiers les tissus mésodermiques. Par la suite, de nombreuses classifications ont été proposées; celle de REIMANN et KOUCKY, en 1935, la plus utilisée, distingue les amyloses secondaires, les amyloses primaires, les formes avec tumeurs amyloïdes, les amyloses associées au myélome.

Ainsi, cette association a été prise en considération en même temps qu'une meilleure connaissance de l'amylose était obtenue. MAGNUS LEVY, dès 1934, estimait la fréquence de l'amylose au cours des myélomes multiples à 27 pour 100, alors qu'en 1938, ATKINSON avance le chiffre de 6 pour l'amylose au cours des myélomes, taux également accepté par KIMBALL sur du matériel nécropsique. Les calculs se font par la recherche de l'amylose en présence d'un diagnostic de myélome, ou inversement par la recherche du myélome en présence d'une amylose préalablement reconnue. DAVID CHAUSSEE estime cette association à 20 % des amyloses systématisées primitives, FRUHLING et CHALDI à 7,9 %.

La diversité des chiffres avancés provenait des imprécisions des critères sur lesquels se fondait le diagnostic de myélome, parce que les études des protéines ont longtemps manqué, et plus encore la recherche des perturbations des immunoglobulines, de connaissance et de dosage relativement récents. Ces imprécisions se retrouvaient également au niveau de l'amylose, les critères histologiques et tinctoriaux s'étant bientôt avérés insuffisants. De plus, les rapports entre amylose et myélome font appel à la classification de la première, en définition de son caractère primitif, pour laquelle les critères anatomocliniques et étiologiques sont insuffisants.

Avec les récentes acquisitions réalisées dans le domaine de l'immunologie, les éléments du diagnostic sont plus facilement obtenus, mais nous verrons que leur interprétation demeure toujours délicate. Notre cas en fournit une preuve supplémentaire, s'il en était besoin.

En 1950, BAIRD et BENNETT traitent des amyloses susceptibles de venir compliquer l'évolution d'un myélome multiple; deux ans plus tard MAGNUS LEVY en apporte des exemples. WARTER, VOEGTLIN, ROUILLARD et SIMLER décrivent un cas de coexistence d'amyloïdose systématisée et de myélome plasmocytaire. La même année 1954, PROPP et ses collaborateurs apportent un cas d'amylose atypique associée à un purpura non thrombocytopénique, mais à une hyperplasie plasmocytaire de la moëlle osseuse. Toujours en 1954, PERLOFF signale des manifestations anormales, cutanées, cardiaques et gastro-intestinales d'une amylose systématisée associée à un myélome multiple. DEGOS et OSSIPOWSKI publient, l'année suivante, un cas d'amyloïdose systématisée linguale associée à un myélome des os.

Les recherches biochimiques entreprises par CREYSSEK, en 1956, replacent le myélome multiple dans le groupe des dysprotéinémies malignes; SERRE et JAFFIAL, deux ans plus tard, précisent les anomalies protéiques dans le myélome multiple, et décrivent les formes biologiques atypiques de la maladie; ils montrent l'origine des protéines myélomateuses. Quatre-vingt-cinq cas de maladie de Kahler fournissent à FAUVERT, HARTMANN, J. MALLARME et BOIVIN le matériel d'étude, quantitative et qualitative, des protéines sériques dans le myélome multiple; la même année 1959, R. DEGOS, GARNIER, DELORT, CIVATTE et AUZEPY décrivent un cas d'amylose systématisée avec plasmocytose médullaire; OLMER montre que le myélome est une macroglobulinémie. KYLE

et BAIRD, en 1961, rapportent un nouveau cas d'amylose systématisée primitive compliquée de myélome. KIMBALL étend la question et montre que l'amylose peut compliquer toute maladie néoplasique.

Dans sa thèse soutenue à Strasbourg en 1961, KEMPF établit la nouvelle conception selon laquelle les immunoglobulines sériques sont sécrétées par le plasmocyte. CONN et SUNBERG, la même année, montrent que la maladie amyloïde peut frapper la moëlle osseuse. FRUHLING et ses collaborateurs étudient les amyloïdoses susceptibles d'apparaître dans les affections malignes à plasmocytes, rapport qui sert de base à la thèse de LIENHARD, soutenue à Paris en 1963.

Et voici que sont publiés des travaux décisifs, tels celui de PIERPAOLI et CLERICI, de Bâle, qui décrivent, en 1964, les aspects immunologiques de l'amylose expérimentale. Dans leur ouvrage consacré à la maladie amyloïde, WARTER, MENTZ et GILLET montrent que des rapports étroits existent entre la maladie de Kahler et certaines formes d'amylose, avec une fréquence de 39 %. Le myélome ne présente pas dans cette association de caractère particulier, mais la localisation possible cardio-glosso-digestive l'apparente à l'amylose primitive. Les auteurs concluent : de nombreux arguments plaident en faveur du rôle du plasmocyte myélomateux dans la genèse du précurseur protidique de la substance amyloïde. Ainsi, l'ordre chronologique d'apparition, la responsabilité étiologique réciproque, peuvent trouver des explications totalement opposées, pourtant fondées sur des éléments très concrets.

COUSIN DE MAUVOISIN fait, d'une observation d'amylose systématisée associée à un myélome multiple, le point de départ de sa thèse, soutenue à Paris en 1965. SHIRAHMA et A.S. COHEN, en 1966, étudient l'association au microscope électronique. Chez le malade de J.P. NOBLE, ce furent les manifestations cutanéo-muqueuses qui révélèrent le myélome multiple. Toujours en 1966, GAFNI, MERKER et leurs collaborateurs recherchent l'origine de l'amylose au niveau d'une tumeur amyloïde chez un sujet atteint de myélome multiple. CLERICI et PROVINI affirment la nature auto-antigénique de l'amylose. CATHCART et COHEN établissent des relations entre les fibrilles amyloïdes et la gamma-globuline et ses sous-fractions, chez l'homme. AZZOPARDI et LEHNER, encore en 1966, pensent qu'il existe des relations de causalité entre l'amylose systématisée et les affections malignes. Dans la plasmocytose réactionnelle, LIEU et DAHLKE trouvent des caractères très particuliers au niveau de la moëlle osseuse. CATHCART, SHIRAHAMA et A.S. COHEN poursuivent leurs recherches et aboutissent à l'isolement et l'identification d'une composante plasmatique de l'amyloïde. RAM, DELILLIS et GLENNER, en 1968, posent la question : l'amylose humaine est-elle immunogénétique ? Cette même année, une observation de PARAF, SORS et collaborateurs concerne une amylose périvasculaire diffuse avec présence d'une immunoglobuline pathologique, une paraprotéine. Ainsi, en dehors d'une maladie de Kahler authentique, il peut exister une immunoglobuline pseudomyélomateuse. Les auteurs proposent, comme origine commune possible et de l'amylose et de l'immunoglobuline pathologique, l'infection primitive des voies biliaires.

LEVI, WILLIAMS et LINDSTROM entreprennent des études immunofluorescentes du rein myélomateux, tandis que JANIGAN et DRUET insistent sur le rôle du système immunologique dans la pathogénie de l'amylose expérimentale. Il est donc possible de découvrir une immunoglobuline pathologique Ig G ou Ig A en l'absence de maladie de Kahler(CLAUVEL 1968). La macroglobulinémie au cours d'une maladie de Kahler est constatée par BUREAU et ses collaborateurs. L'année suivante, BARTH décrit chez quinze malades une amylose primitive avec comportement anormal des immunoglobulines. RAYNAUD décrit une observation dans laquelle s'associaient une maladie de Kahler et une macroglobulinémie. MESNIER décrit un « myélome Ig D »; VIDAL apporte un cas d'amylose osseuse massive révélée par une fracture spontanée. La thèse de REVUZ est consacrée à plusieurs cas d'amylose cutanéo-muqueuse en rapport avec un myélome, dont certains se rapprochent beaucoup de ce que nous avons pu observer nous-même. L'auteur insiste en particulier sur les difficultés parfois rencontrées dans l'établissement du diagnostic.

GLENNER et ses collaborateurs, en 1971, réussissent à créer des fibrilles amyloïdes à partir de protéines de Bence Jones. Ces mêmes auteurs, en 1972, établissent l'origine immunoglobinique de l'amylose.

A cet abondant dossier documentaire nous ajouterons notre observation dans les pages qui suivent.

III. OBSERVATION

Madame T..., âgée de 72 ans, entre dans le service le 18 août 1972 pour un bilan motivé par l'existence d'un **nodule labial** et la découverte récente d'une **anémie.**

Histoire de la maladie.

a) **Nodule labial :** Il y a environ un an est apparu un petit nodule au niveau de la lèvre inférieure, peu douloureux. C'est en avril-mai 1972 que la lésion devient douloureuse, alors que la malade était en convalescence dans une clinique d'Herblay à la suite d'une intervention pour glaucome droit. L'examen pratiqué à ce moment montrait un aspect de fibrome, ou de myome, au niveau de la lèvre inférieure avec hypertrophie très dure des deux glandes sous-maxillaires.

Début juillet 1972, alors que les douleurs persistaient, survient une gêne à l'alimentation, provoquée par des douleurs de localisation à la fois labiale et linguale. Sur la langue seraient alors apparues deux petites vésicules qui se seraient ulcérées. La malade consulte son médecin traitant, qui lui conseille l'hospitalisation pour bilan.

Elle entre en O.R.L. où l'on constate :

— des nodules des glandes salivaires sous-maxillaires, une glossite avec ulcération, des nodules labiaux supérieur et inférieur. Une biopsie labiale supérieure est alors pratiquée.

b) **Problème de l'anémie.** Elle a été découverte en avril 1972 à la suite de symptômes constatés par son médecin traitant : tachycardie, dyspnée, modification de l'ECG. La numération formule sanguine montre alors :

globules rouges	3.260.000
hémoglobine	97 g/100 ml
hématocrites	31 %
globules blancs	5.700/mm^3

En mai, la vitesse de sédimentation est de 11/20, les globules rouges sont à 3.690.000, l'hématocrite à 35 %.

La malade aurait reçu, pendant son séjour à la clinique d'Herblay, des transfusions sanguines. En juin, l'anémie persiste à 2.940.000.

La biopsie a été faite en stomatologie. L'association de l'hypertrophie des glandes salivaires, des nodules labiaux et de l'anémie, évoque peut-être une maladie de système, et incite à faire pratiquer un bilan. C'est alors que nous voyons la malade.

Antécédents : En 1960, on aurait découvert une hypertension artérielle à 18, traitée par différents médicaments.

En 1965, la malade fait une chute dans l'escalier, et ne constate d'abord aucune douleur. Mais, une quinzaine de jours plus tard, apparaissent des douleurs rapidement très intenses dans l'épaule droite. En rhumatologie, où la malade consulte, on lui prescrit un traitement (non précisé). Peu après apparaissent des douleurs violentes au niveau des deux poignets, prédominant à droite, et entraînant une impotence fonctionnelle. On fait alors une série d'infiltrations au niveau des deux poignets, qui d'abord soulagent la malade, puis deviennent bientôt inefficaces.

En 1967, on pratique une intervention sur les deux poignets, pour laquelle il n'y a pas eu de compte rendu opératoire; la malade est soulagée; les douleurs, l'impotence fonctionnelle disparaissent complètement.

En octobre 1969, les douleurs réapparaissent progressivement, entraînant une impotence fonctionnelle bientôt totale, alors qu'apparaît de plus une tuméfaction à la face interne de chaque poignet. Les douleurs deviennent extrêmement importantes, surtout la nuit, réveillant la malade. A ces douleurs des poignets, s'associent des douleurs des coudes et des chevilles dont la date d'apparition n'est pas précisée.

Dans les antécédents nous relevons également un glaucome bilatéral, opéré à droite en mars 1972 à l'Hôtel-Dieu. En août 1972, à l'œil droit, on constate un bon résultat de l'intervention.

Etat général : La malade est pâle, asthénique.

Examen buccopharyngé : Il montre un nodule labial inférieur, régulier, ne saignant pas; une cicatrice de biopsie sur la lèvre supérieure. La langue est légèrement hypertrophiée et présente de petites ulcérations. Les glandes salivaires sont hypertrophiées, dures, peu douloureuses.

Examen de l'abdomen : La paroi est souple, on ne perçoit ni masse, ni rate; le foie est normal. Pas de douleurs, pas de troubles du transit, et aucun signe de méloena.

Examen cardiovasculaire : La tension artérielle est à 15/8. Le pouls est régulier, bien frappé. Les bruits du cœur sont normaux, saus souffle ni bruit de galop. Le pouls périphérique est perçu, mais faiblement aux membres inférieurs, qui ne sont pas œdématisés.

Examen pulmonaire : Il n'y a ni toux, ni cyanose, ni expectoration; à l'auscultation on ne perçoit pas de foyer.

Examen neurologique : La conscience est normale, sans désorientation. La force musculaire est normale et symétrique. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité, ni profonde ni superficielle. Les réflexes rotuliens sont vifs, symétriques.

Des examens complémentaires sont demandés.

Le 21 août 1972 :

Ionogramme :	urée	0,64 g/l
	glycémie	1,26 g/l
	CO3 H	25 Meq
	Cl —	105 Meq
	Na +	152 Meq
	K +	4 Meq
	protéines	13,6 Meq
fer sérique		67 gamma/100 ml
saturation		38 %

Electrophorèse des protéines :

protéines	57 g/l
albumines	34 g/l
alpha 1	2,5 g/l
alpha 2	7,5 g/l
bêta	9 g/l
gamma	**4** g/l

Numération formule sanguine :

golbules blancs		6.500/mm³
neutro	66 %	
éosino	1 %	
baso	1 %	
lympho	28 %	
mono	4 %	
globules rouges		2.980.000
hémoglobine		9,7 g/100 ml
hématocrite		28,9 %
réticulocytes		1 %

Résultat de la biopsie labiale : amylose secondaire vraisemblable.

Le 25 août 1972, on pratique **une ponction sternale** qui donnera : moëlle pauvre et légèrement lymphocytaire, envahissement par des plasmocytes d'assez grande taille, dont le cytoplasme est parfois flammé, le noyau le plus souvent jeune et nucléolé : image compatible avec le diagnostic de MYELOME.

Devant les résultats de la ponction sternale, les examens demandés pour mettre en évidence des lésions éventuellement hémorragiques, l'urographie intra-veineuse, sont annulés.

L'association d'une tumeur labiale, d'une hypertrophie des glandes salivaires, est compatible avec un tableau d'amylose secondaire à un myélome. En revanche, on demande des radiographies de tout le squelette et en particulier des poignets, tandis que le traitement est mis en route sous forme de Melphalan, trois comprimés par jour.

Le 31 août 1972, alors qu'elle était à la radio, la malade éprouve un malaise, avec chute de la tension artérielle à 7. On met en place un catheter; une transfusion est entreprise.

Revenons sur le myélogramme du 25 août 1972 dont la signification est actuellement encore à l'étude, le diagnostic de myélome à moëlle pauvre pouvant donner lieu à quelque réserve. Nous y relevons les indications suivantes :

Cellules indifférenciées, cellules réticulaires, hémoblastes : 0,5 %.

Séries granulocytaires :

neutrophiles :

myéloblastes	1	
promyélocytes	1,5	
myélocytes	2,5	34 %
métamyélocytes	5	
polynucléaires	23	
éosinophiles polynucléaires		2,5 %

Série mégacaryocytaire :

mégacaryocytes, non granuleux, granuleux, plaquettaires : rares, de même que les mégacaryoblastes.

Série rouge :

érythroblastes basophiles normoblastes	1,5	
érythroblastes polychromatiques	1	6,5 %
érythroblastes acidophiles	4	

Séries non myéloïdes :

lymphoblastes	27 %
monocytes	3,5 %
plasmocytes	**26 %**

Conclusion : Moëlle pauvre et légèrement lymphocytaire. Envahissement par des plasmocytes d'assez grande taille, dont le cytoplasme est parfois flammé, le noyau nucléolé :

Myélome à moëlle pauvre.

Les examens ultérieurs devaient être moins catégoriques sur ce diagnostic.

Biopsies osseuses faites le 4 octobre 1972 : il s'agit de fragments biopsiques prélevés au niveau de l'extrémité inférieure du radius gauche et inclus en totalité, examinés sur de très nombreuses sections :

— **le fragment de corticale** comporte une corticale d'épaisseur sensiblement normale, d'aspect morphologique satisfaisant, en continuité avec un os spongieux présentant une légère ostéoporose. Les travées osseuses, amincies, délimitent des logettes médullaires contenant une moëlle adipeuse où se trouvent de nombreux îlots d'érythropoièse;

— **le fragment d'os spongieux** de l'extrémité inférieure du radius présente schématiquement le même aspect, avec en un point, des dépôts d'une substance éosinophile, acellulaire, au niveau des axes conjonctivo-vasculaires;

— **le troisième fragment** de l'extrémité du radius est constitué par de très volumineux dépôts d'une substance éosinophile acellulaire ayant le même aspect que les dépôts observés sur le précédent prélèvement. Cette substance présente les caractères morphologiques et histochimiques de la **substance amyloïde**; en particulier, elle apparaît fluorescente par coloration à la thioflavine et en examen ultra-violets. Ces dépôts existent également au niveau du tissu adipeux, et en un point du muscle strié.

Conclusion : Il s'agit donc ici d'une pseudo-tumeur amyloïde avec présence de dépôts amyloïdes intéressant la moëlle osseuse et le muscle. Etant donné les résultats des précédents prélèvements et l'histodiagnostic qui en était résulté, le type topographique observé est en faveur de ce qu'il est classiquement convenu d'appeler une **amylose primitive,** sans qu'il soit toutefois possible d'exclure un éventuel **myélome**, la topographie étant la même pour les deux lésions. Toutefois, sur les fragments étudiés, on ne trouve pas d'arguments histologiques en faveur du myélome.

Biopsies rectales du 8 septembre 1972 : Les deux biopsies rectales examinées comportent une muqueuse de structure normale. Les biopsies intéressent une petite portion de la sous-muqueuse. La musculaire muqueuse est parfaitement identifiée. Les colorations standard ne montrent pas d'images de dépôts de type amyloïde. La coloration par le Rouge Congo est négative, de même que la thioflavine, en dehors d'une très faible fluorescence dans la paroi d'une petite artériole.

Conclusion : L'aspect histologique et les colorations ne permettent pas de conclure à la présence d'amylose.

Une électrophorèse des protéines est effectuée le 27 septembre 1972 avec les résultats suivants :

		normales
protéines	52 g/l	60 -75
albumine	30,5 g/l	35 -45
alpha 1	3,5 g/l	1 - 3
alpha 2	7,5 g/l	3,5- 6
bêta	7	6 - 9
gamma	3,5	9 -13
rapport A/G	1,43	1,1- 2

Une immuno-électrophorèse demandée le 17 octobre 1972 révèle la présence d'une chaîne légère lambda dans les urines; la recherche de la protéinurie de Bence Jones est **positive.**

Un myélogramme effectué le 10 octobre 1972 donne :

Série rouge :

érythroblastes basophiles		
normoblastes	0,5	18 %
macroblastes		
mégaloblastes		
érythroblastes polychromatiques		
normoblastes	6	
érythroblastes acidophiles		
normoblastes	11,5	

Séries granulocytaires :

neutrophiles :		
myéloblastes	2	31 %
promyélocytes	5	
myélocytes	4	
métamyélocytes	11	
polynucléaires	9	
éosinophiles :		
myélocytes		0,5 %
polynucléaires		0,5 %

Série mégacaryocytaire :

mégacaryovlastes		
mégacaryocytes : non granuleux		présents
granuleux		
plaquattaire		

Séries non myéloïdes :

lymphocytes	24 %
monocytes	0,5 %
plasmocytes	**26 %**

MYÉLOME : Plasmocytes très anormaux, flammés pour la plupart. Plasmoblates et plasmocytes binucléés.

Une numération formule sanguine du 13 octobre devait donner :

1.600 globules blancs,
2.840.000 globules rouges,
9,1 g/100 ml hémoglobine,
poikilocytose, anisochromie et anisocytose, hypoplaquettose 127.000/mm^3.

Une biopsie des synoviales est également demandée.

Ces différents examens permettent tout au plus de dire que la preuve d'une néoplasie ou d'un myélome n'est pas établie, seul le diagnostic d'amylose primitive peut être retenu.

On n'en poursuit pas moins la recherche d'une néoplasie primitive. L'état général s'aggrave, avec pâleur, amaigrissement, asthénie. Sur le plan biologique, l'électrophorèse des urines a bien confirmé le diagnostic de myélome.

La malade devait décéder fin octobre.

Au total, cette femme de 72 ans, hospitalisée pour le bilan d'une anémie, est trouvée porteuse d'un nodule labial, d'une atteinte des glandes salivaires, d'une atteinte para-articulaire double du canal carpien, d'une atteinte du radius; les examens sur biopsie établissant le diagnostic d'**amylose,** en l'absence de protéinurie importante.

La nature secondaire de cette amylose est difficile à établir, trois ponctions sternales évoquant finalement le myélome sans qu'une lésion osseuse en donne l'image. L'électrophorèse avait d'abord montré une baisse des globulines Ig G, Ig M et Ig A sans paraprotéine. **Mais l'électrophorèse des urines donnait un pic de paraprotéine et l'immunoélectrophorèse des urines la présence d'une chaîne légère lambda (myélome L). L'étude des plasmocytes en immunofluorescence** (Dr BESSIS) **a montré qu'il ne s'agissait pas d'un myélome non sécrétant, mais d'un myélome à chaîne légère banale.**

Sur le plan clinique, le traitement par Melfalan n'a eu qu'une efficacité douteuse. L'état est resté stationnaire jusqu'à l'apparition d'une fracture du col fémoral, peut-être au niveau d'un foyer d'amylose, ou de myélome. L'évolution se fit alors vers la mort, le 15 octobre 1972, en hyperthermie et infection urinaire à coli.

La vérification devait révéler l'existence d'un cancer du rein.

IV. LES AMYLOSES CUTANÉO-MUQUEUSES

Nous avons vu que les auteurs classiques avaient déjà distingué entre amylose primitive et amylose secondaire, généralement à une infection chronique. Cette conception qui ne peut toujours s'appliquer avec certitude dans les observations cliniques, mérite néanmoins d'être rappelée ici. Les formes secondaires à une suppuration chronique continuent à être fréquentes, malgré la raréfaction croissante de ces états. Les formes apparemment primitives paraissent elles aussi de plus en plus souvent constatées, sans doute du fait d'une amélioration des moyens de les diagnostiquer, par l'histologie, par la biochimie et l'étude ultra-structurale.

Laissant de côté les localisations viscérales qui n'étaient pas présentes chez notre malade, nous rappellerons brièvement **la clinique de l'amylose cutanéo-muqueuse.**

En ce qui concerne les circonstances de découverte, l'amylose frappe les deux sexes avec une égale fréquence, mais se voit surtout après 40 ans. Les localisations cutanéo-muqueuses appartiennent à l'amylose systématisée, existent dans 16 à 40 % des cas selon les statistiques, et se présentent comme signes inauguraux pouvant précéder de plusieurs années l'atteinte de l'état général, amaigrissement, anorexie, fièvre, puis les manifestations révélant une localisation viscérale, cardiaque, rénale, splénique.

Dans plus de 50 % des cas, c'est un purpura, une macroglossie qui ont été les signes révélateurs.

— **La fréquence des localisations cutanées** est diversement appréciée selon les auteurs, de 16 % pour DAVID CHAUSSE, à 40 % pour BARTH qui ne retient que le purpura, en passant par 20 % pour DEGOS. En réalité il n'y a pas de parallélisme entre la clinique et les lésions anatomopathologiques, puisque dans certains cas une atteinte histologique majeure ne s'exprimera que par une pétéchie, une dyschromie; par ailleurs, à l'inverse, l'histologie n'est évocatrice que des années après le début clinique.

Les lésions cutanées prennent la forme d'un **purpura** banal, pétéchique, ecchymotique, sans troubles de la crase sanguine, ou encore en rapport avec une fragilité capillaire : d'où son apparition souvent traumatique;

d'éruptions papuleuses, moins fréquentes que le purpura, de petites dimensions, lisses, fermes, de localisation surtout faciale, autour de la cavité buccale; des narines, à l'angle interne de l'œil surtout. La nature amylosique leur confère une coloration jaune orangée, ou grisâtre; ces papules prennent spontanément ou sous l'effet d'un traumatisme minime, un aspect ecchymotique. Plus rares sont les localisations génitales, ou encore à la pulpe des doigts, où elles réalisent de petites perles translucides, enchassées, à la surface parfois rugueuse;

d'infiltrations minimes ou importantes, pouvant réaliser une pseudosclérodermie, ou une simple dyschromie brunâtre, jaunâtre;

d'onychoses dystrophiques, d'alopécie, plus rarement observées.

Très polymorphes par conséquent, les lésions cutanées de l'amylose sont cependant évocatrices pour l'observateur averti.

— **La fréquence des localisations muqueuses** paraît également variable. Il faut insister sur la fréquence de l'**atteinte linguale** présente chez notre malade et réalisant plus ou moins tardivement une macroglossie irrégulière, infiltrée, nodulaire, déformée, fissurée, ulcérée, ou, au contraire, diffuse, musculaire, sans atteinte muqueuse. Le diagnostic peut être difficile avec un plasmocytome, un hémolymphangiome. Mais les lésions peuvent être, au contraire, très évocatrices sous forme de papules jaunâtres, ou translucides, de taches ecchymotiques identiques à celles de l'atteinte cutanée. Le plus souvent, on trouvera des pétéchies labiales et buccales. Les glandes salivaires et lacrymales peuvent subir l'infiltration amyloïde avec formation de tuméfactions sous-mentales.

L'amylose généralisée primitive comporte des localisations viscérales : **cardiaques** surtout, quasi-constantes, donnant un tableau d'insuffisance cardiaque banal chez un sujet âgé, mais rebelle au traitement, les troubles du rythme étant aggravés par la digitaline;

vasculaires, pouvant prendre la forme d'une claudication intermittente chez deux malades de ZELLIS et BARTH porteurs par ailleurs d'un purpura diffus;

digestives, d'expression discrète, ou à l'origine, au contraire, d'hémorragies gravissimes, parfois inaugurales;

musculaires, donnant une atrophie ou une hypertrophie, une infiltration dure;

articulaires, assez fréquentes, et dont notre malade fournit un exemple avec le syndrome du canal carpien, quasi-pathognomonique. Selon BARTH, selon COHEN, l'atteinte articulaire stigmatise plus particulièrement l'**amylose avec myélome.** Parfois, elle prend l'aspect d'une polyarthrite rhumastismale sans signes cliniques et biologiques d'inflammation; les pseudotumeurs amyloïdes osseuses correspondent histologiquement à un amas de substance amyloïde qui parfois surcharge un plasmocytome primitif; radiologiquement, la tumeur donne un aspect lacunaire évocateur d'un myélome.

On peut dire que devant la diffusion du processus amyloïde, aucun organe ne lui échappe : poumon, rein, œil, glandes endocrines, nerfs, foie, encore que ce dernier semble plus souvent touché par l'amylose primitive que dans les formes associant amylose et myélome.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'histologie, la biochimie, les caractères ultra-structuraux de la substance amyloïde.

L'épreuve au Rouge Congo, naguère très en faveur *in vivo,* est abandonnée de nos jours, parce qu'infidèle et dangereuse. On lui doit un certain nombre d'erreurs. C'est sur une biopsie que repose l'examen, biopsie rectale, cutanée. La substance amyloïde possède des propriétés tinctoriales propres mais les diverses colorations employées sont d'inégale valeur : la métachromasie au Violet de Paris est très utilisée pour sa bonne spécificité; toutefois, sa sensibilité n'est pas toujours suffisante;

la coloration à la thioflavine avec examen de la coupe en fluorescencse est très sensible, mais non absolument spécifique;

la coloration au Rouge Congo est spécifique de la substance amyloïde, très sensible si les préparations sont examinées en lumière polarisée : ainsi apparaît la biréfringence caractéristique de la substance amyloïde;

les techniques de coloration pouvant demeurer négatives au début de l'évolution, on aura recours à la microscopie électronique qui fait apparaître les fibrilles de la substance amyloïde.

La coloration des biopsies au Rouge Congo a permis de préciser la topographie des premiers dépôts de la substance amyloïde, les corrélations existant sur le plan morphologique entre dépôts amyloïdes, fibres de collagène et de réticuline. On est ainsi arrivé à distinguer deux types de maladies amyloïdes :

— la maladie amyloïde péri-réticulaire : la substance amyloïde se déposant le long des fibres de réticuline des membranes basales artériolaires et capillaires;

— la maladie amyloïde péri-collagène : la substance amyloïde se déposant le long des fibres collagènes et surtout dans l'adventice des artères de petit et moyen calibre et dans les muscles.

La microscopie électronique a permis de préciser les caractères ultra-structuraux et biochimiques de la substance amyloïde :

La structure physique apparaît identique, que l'amylose soit humaine, ou expérimentalement provoquée : la substance amyloïde est formée de fibrilles en amas dispersés ou enchevêtrés, ou groupées en faisceaux; la largeur des fibrilles est de 100 Å et leur périodicité transversale est de 40 Å : la structure diffère donc totalement de celle des fibres de fibrine, de collagène, de tissu conjonctif. C'est cette structure fibrillaire qui rend compte de certaines caractéristiques de la substance amyloïde :

— la biréfringence en lumière polarisée,

— l'absorption non spécifique de nombreuses substances, ce qui complique l'analyse biochimique,

— la perméabilité aux divers métabolites, les tissus atteints conservant néanmoins assez longtemps des échanges nutritifs à travers la substance amyloïde. On ne connaît pas encore avec exactitude la nature chimique, la structure intime du squelette fibrillaire; toutefois, actuellement, on retient l'hypothèse selon laquelle la substance amyloïde doit être assimilée à une protéine pathologique insoluble, provenant de chaînes légères d'immunoglobines.

Les données concernant les caractères biochimiques de la substance amyloïde ont permis récemment de nouvelles conceptions :

la substance amyloïde se comporte comme un matériel extra-cellulaire, insoluble dans l'eau, résistant aux enzymes protéolytiques, et formée de deux fractions : une fraction glycoprotéique riche en acides aminés, et quantitativement la plus importante; une fraction formée de mucopolysaccharides acides, pauvres en acide sialique. Mais il reste à découvrir le mode d'union entre ces deux fractions.

Des difficultés s'opposent à l'étude de la composition biochimique de la substance amyloïde : du fait de sa structure fibrillaire, la substance amyloïde fixe de façon non spécifique de nombreux corps qui ne font pas partie intrinsèque de cette substance, mais n'en perturbent pas moins l'étude biochimique et surtout immunologique, déjà rendue difficile du fait de la grande insolubilité de la substance amyloïde. On comprend que longtemps on soit resté dans l'ignorance de la composition de la substance amyloïde et de ses liens avec les immunoglobulines et le fibrinogène. Depuis les travaux récents de GLENNER, il est possible de solubiliser la substance amyloïde dans l'hydrochloride guanidine 6M, ce qui a permis une série d'études physicochimiques et immunologiques montrant que la fraction glycoprotéique est

formée de fragments polypeptidiques provenant de chaînes légères d'immunoglobulines, le plus souvent de type lambda, parfois kappa, donc toujours monoclonales. Ces fragments polypeptidiques ont un poids moléculaire de 5 à 18.000, donc des fragments de chaînes légères, dont le poids moléculaire est supérieur à 20.000. Ces fragments polypeptidiques réagissent spécifiquement avec des immuns sérums préparés à partir de protéines de BENCE JONES, kappa ou lambda. Ils ont une séquence d'amino-acide identique à la séquence des protéines de BENCE JONES. Enfin on a réussi à obtenir *in vitro* des fibrilles insolubles dont les caractères sont ceux de fibrilles amyloïdes, à partir de la digestion enzymatique de chaînes légères, surtout de type lambda. Pour expliquer la transformation de chaînes légères en substance amyloïde, on a invoqué un excès de formation ou une anomalie de synthèse, ou un catabolisme anormal. Toujours est-il que la substance amyloïde peut être considérée comme provenant d'un clone unique de cellules, formant des chaînes légères d'immunoglobulines. **C'est ce qui explique les liens étroits existants entre la maladie amyloïde et le myélome,** et également la présence fréquente de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines au cours des diverses amyloses.

Il est également établi depuis peu, que la substance amyloïde a une origine cellulaire, une formation *in situ* par les cellules réticulo-endothéliales, ce qui permet également d'affirmer le rôle des facteurs immunologiques :

la substance amyloïde est sécrétée par les cellules réticulo-endothéliales du système immunitaire, sans doute par dysfonctionnement de la synthèse protéique au cours de la réaction immunitaire. On peut admettre qu'après une phase initiale de stimulation réticulo-endothéliale et de sécrétion d'immunoglobulines normales, la stimulation prolongée du système immunitaire entraîne, par des facteurs qui pourraient être soit génétiques, soit iatrogènes, soit occasionnels, une altération du processus normal de la formation des anticorps, d'où production de glycoprotéines insolubles prenant une structure fibrillaire.

Quatre mécanismes immunitaires pourraient être à l'origine de la substance amyloïde :

— des complexes antigènes-anticorps catabolisés par des macrophages, donnent lieu à la production d'immunoglobulines dégradées qui sont elles-mêmes à l'origine de la substance amyloïde se déposant électivement dans les organes riches en macrophages : foie, rate, rein : ce mécanisme explique amyloses primaires, et **surtout dans le myélome;**

— des immunoglobulines, surtout chaînes légères d'immunoglobulines libres, sont présentes en quantité anormale dans le plasma; elle sont à l'origine des fibrilles amyloïdes déposées dans le système artério-capillaire selon une topographie péricollagène : c'est ce qui se produirait dans certaines amyloses primaires, et **surtout dans le myélome;**

— le gène producteur des chaînes légères subirait une délétion d'où formation de chaînes légères anormales, de fragments insolubles : mécanisme qui interviendrait dans les amyloses héréditaires;

— une synthèse séparée des régions variables, ou constantes, des chaînes légères, donnerait lieu à la formation de fibrilles amyloïdes. Cette conception due à GLENNER explique les conditions habituelles d'apparition de l'amylose, le rôle favorisant d'une stimulation antigénique prolongée, l'action des substances modifiant la réponse immunitaire, les corticoïdes en particulier. Enfin **elle rendrait compte du lien existant entre myélome et maladie amyloïde.** Pour OSSERMAN, la maladie amyloïde n'est qu'un cas particulier de dyscrasie plasmocytaire, avec présence constante de chaînes légères d'immunoglobulines sériques ou urinaires.

*
**

Ces récentes acquisitions n'ont pas encore donné des conséquences pratiques positives sur le plan de la thérapeutique de l'amylose. Actuellement, trois visées dominent le traitement :

— l'élimination des stimuli antigéniques, endogènes, et exogènes, éventuellement responsables : parfois la suppression de l'affection causale entraîne la régression des dépôts;

— puisque des facteurs solubles précurseurs sont présents dans le milieu intérieur, avec lesquels les fibrilles amyloïdes sont en équilibre, l'absorption sélective de ces facteurs devrait permettre d'obtenir la mobilisation et la réduction progressive des dépôts amyloïdes;

— puisqu'enfin la formation de la substance amyloïde a des liens étroits avec la synthèse des immunoglobulines, on a songé à utiliser des médications aptes à diminuer la synthèse de ces immunoglobulines : immunodépresseurs par conséquent, agents alkylants, méthylhydrazine. Les résultats obtenus jusqu'ici ne sont pas probants, mais on peut penser que les doses et la durée du traitement ont été insuffisants. MISMAHL tente de freiner la production de la substance amyloïde par une association d'antipaludéens de synthèse et d'agents alkylants :

chloroquine, 60 mg par jour, seule, ou associée à la cyclophosphamide, ce qui aurait donné, sur onze cas traités, huit améliorations et trois échecs.

V. LES MYÉLOMES

Pour que le diagnostic de myélome puisse être retenu, il faut classiquement que soient associées :

— des lésions osseuses typiques,

— une plasmocytose maligne,

— une globuline monoclonale.

Mais bien des auteurs admettent que l'un de ces signes peut manquer, au moins transitoirement, dans d'authentiques maladies de Kahler. On reconnaît que les frontières nosologiques du myélome sont difficiles à tracer. Lorsqu'on constate la présence d'une globuline monoclonale, il faut alors exiger pour que le diagnostic de myélome soit retenu, l'association, à la globuline monoclonale, l'un des signes suivants :

— des lésions osseuses caractéristiques, pour lesquelles aucune autre étiologie ne pourrait être établie;

— l'existence d'un plasmocytome extra-osseux;

— une plasmocytose médullaire anormalement élevée, c'est-à-dire supérieure à 20 pour 100 sur plusieurs prélèvements;

— ou si la plasmocytose médullaire est inférieure à 20 pour 100, qu'elle soit constituée essentiellement d'éléments jeunes.

L'immuno-électrophorèse doit montrer un abaissement des immuno-globulines sériques. Mais lorsque celles-ci ne sont pas abaissées, et que la globuline monoclonale apparaît isolée, on saura répéter les immuno-électrophorèses qui permettront de suivre l'évolution ultérieure afin d'établir qu'il ne s'agissait pas d'un signe prémonitoire de myélome.

On a parfois dit qu'il était aussi difficile de prouver la présence d'un myélome, d'une globuline monoclonale, que d'affirmer leur absence. Il existe des cas dans lesquels le myélome a été éliminé du diagnostic alors que les recherches étiologiques étaient encore insuffisantes. Il est parfois difficile d'établir la présence d'une globuline pathologique dans le sérum, de nier l'existence d'une protéine de BENCE JONES dans les urines, sans avoir procédé à des études électrophorétiques et immunoélectrophorétiques des urines très concentrées. Pour affirmer ou rejeter une prolifération plasmocytaire, il faut procéder à des ponctions, des biopsies répétées et à des examens cytologiques approfondis. Une plasmocytose excessive peut s'observer sans myélome, par exemple dans une amylose.

L'étude cytochimique d'une série de myélomes a permis à GROZDEA, COLOMBIES, de BOISSEZON et DUCOS, de Toulouse (1969), d'établir un certain profil de l'affection, d'après l'immuno-électrophorèse, les examens cytologiques classiques, les réactions PAS, estérases, peroxydases sur les cellules du sang périphérique et de la moelle osseuse. Dans certains cas, les modifications cytochimiques observées ont paru traduire des troubles métaboliques au niveau des plasmocytes et des lymphocytes, avec ou sans atteinte des lignées érythrocytaire et granulocytaire. D'après les résultats obtenus, les malades ont été classés en trois groupes :

1° - 10 malades non traités présentaient dans 7 cas une activité péroxydasique leucocytaire inférieure à la normale; une réaction au PAS augmentée dans tous les cas au niveau des lignées lymphocytaire et plasmocytaire; des érythroblastes PAS +, une activité estérasique anormalement élevée au niveau de la lignée rouge dans trois cas, de la lignée lymphocytaire dans deux cas sur neuf malades étudiés;

2° - un groupe réunissait quatre malades sous traitement avec une évolution clinique satisfaisante : le taux de peroxydases des polynucléaires est plus élevé, le matériel PAS + est plus élevé dans les lymphocytes et plasmocytes, parfois dans la lignée rouge et la lignée monocytaire;

3° - quatre malades sous traitement sans amélioration notable ont donné un taux peroxydasique bas pour les polynucléaires, nul parfois; une réaction PAS franchement positive, analogue à celle du 2e groupe; à noter toutefois que dans deux cas les lymphocytes sont tous PAS +, et que souvent les plasmocytes et lymphocytes contiennent de grosses granulations, parfois des flaques dans leur cytoplasme ou leur noyau. L'activité estérasique a été élevée dans les lignées érythrocytaire, monocytaire et plasmocytaire chez deux malades.

Au cours du myélome, il y a donc abondance de matériel PAS + au niveau des lignées plasmocytaire, lymphocytaire et érythrocytaire. On peut se demander si cette constatation doit être mise en relation avec la production anormale, voire avec la modification structurale, des immunoglobulines sériques.

Les protéines myélomateuses sont chimiquement homogènes pour une population moléculaire donnée d'un même individu. On admet que les protéines myélomateuses sont le produit de plasmocytes anormaux; pourtant rien ne prouve que les immunoglobulines sont ici anormales, inhabituelles et qu'une altération génétique est intervenue. Il semble plus plausible d'admettre que par un mécanisme qui reste à élucider, il se produit une restriction de la prolifération d'un clone unique de plasmocytes (peut-être par altération génétique) : ce clone particulier de plasmocytes échappe aux restrictions habituelles imposées à leurs capacités de prolifération, d'où leur multiplication sans aucun contrôle.

Le myélome pourrait ainsi être défini comme un processus pathologique résultant de la production de cellules anormales sécrétant une protéine anormale; le corollaire étant la constatation d'une activité anticorps associée aux protéines myélomateuses. Il existe au moins deux voies d'accès différentes pour étudier les immunoglobulines et leur produit en ce qui concerne leur possible activité anticorps au niveau du tissu tumoral :

il faudrait pouvoir obtenir une protéine myélomateuse, ou macroglobuline pathologique et faire des recherches en utilisant de très nombreux antigènes afin de définir une spécificité de l'immunoglobuline. Mais il est plausible qu'il existe de 100.000 à 1.000.000 d'espèces différentes de spécificités d'anticorps;

l'autre moyen d'approche serait de partir d'un antigène particulier et d'explorer les sérums de malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie pour un échantillon de sérum contenant une protéine capable de liaison spécifique avec cet antigène particulier. S'il était démontré que le myélome résulte de l'existence de cellules anormales produisant et sécrétant une protéine normale, une possibilité thérapeutique serait de mettre en action un immuno-suppresseur spécifique.

BUREAU et ses collaborateurs ont rapporté, en 1968, une observation de myélome au cours de laquelle on a pu identifier sur myélogramme et immunoélectrophorèse, des globulines pathologiques dans les plasmocytes et dans le plasma. De plus, aux signes osseux caractéristiques de myélome, s'ajoutait une macroglobulinémie, faisant conclure à la coexistence du myélome et d'une maladie de Waldenström : la protéine anormale de type IgM étant commune aux deux affections.

Les applications de l'immuno-électrophorèse risquent d'ailleurs de multiplier les formes d'immunoglobulines dans le myélome. MESNIER et ses collaborateurs viennent d'observer chez un homme de 63 ans, un cas de myélome IgD, affection qui ne représentait que 0,5 à 3 % de l'ensemble des myélomes. La tumeur multifocale, pulmonaire et osseuse, présentait des aspects intermédiaires entre le plasmocytome et le réticulosarcome. Le taux des protides totaux était normal, la vitesse de sédimentation globulaire modérément accélérée. Il n'existait qu'une discrète anomalie électrophorétique, qui a pu être identifiée grâce à l'utilisation d'un antisérum anti-Ig D. Les chaînes courtes étaient de type lambda. On a trouvé ni protéinurie de BENCE-JONES, ni altération de la fonction rénale. Le diagnostic exact a été porté trop tardivement pour l'on puisse juger de l'effet du traitement par Melphalan, qui n'a été mis en route que pendant le dernier mois. Une chimiothérapie antérieurement effectuée, par rufocromycine, puis par bléomycine, avait été inopérante. Le décès est survenu après une évolution totale de quinze mois, dans un tableau de surinfection — ce qui fut également le cas chez notre malade. C'est donc là un intéressant exemple de myélome IgD dont l'atteinte est également extra-osseuse, sans atteinte rénale ni protéinurie.

VI. L'ASSOCIATION AMYLOSE-MYÉLOME

A en juger par la littérature, la coexistence d'amylose et de myélome n'est pas exceptionnelle; mais on peut également penser que, très intéressante sur le plan pratique comme sur le plan dogmatique, elle n'échappe pas à l'attention des auteurs, tous les cas étant, pratiquement, publiés.

Cependant, différents auteurs jugent la coexistence des deux syndromes comme fréquente, puisque MAGNUS LEVY, dès 1934, pensait que 27 % des myélomes multiples donnent lieu à des lésions d'amylose, ATKINSON en 1938 donne le chiffre de 6 %, retenu également par KIMBALL.

Si, à l'inverse, on recherche la fréquence du myélome au cours d'une amylose systématisée primitive, on trouve le chiffre de 20 % (DAVID CHAUSSEE), de 7,9 % (FRUHLING et CHALDI). Mais, dans ces études anciennes, les critères du diagnostic de myélome étaient encore imprécis; les protéines ne sont pas étudiées; on ignore encore tout des immunoglobulines, dans le même temps, le diagnostic histologique et tinctorial d'amylose était critiquable.

Il est donc utile de nous reporter aux statistiques récentes, qui malgré l'amélioration des techniques et des critères qu'elles autorisent, ne sont toujours pas très unanimes. En ce qui concerne la fréquence de l'amylose au cours du myélome, DRIVSHOLM sur 37 vérifications anatomiques de myélomateux ne trouve aucun cas d'amylose.

Dans dix cas de myélome à Bence Jones positif, SOLOMON ne trouve aucune image histologique ni biologique d'amylose. WARTER, par contre, avance une fréquence de 39 % d'amylose dans une série de myélomes; sur 28 myélomes, AZZAPARDI et LEHNER relèvent quatre amyloses. HOBBS, sur six myélomes à IgD, trouve deux fois une amylose, alors qu'elle est très rare dans les plasmocytomes isolés sans globuline monoclonale. LOWELL-ZASLOW en a rapporté deux cas exceptionnels. Il semble qu'on puisse admettre que la fréquence de l'amylose compliquant un myélome avéré est rare, d'autant plus qu'il faut en retirer l'amylose sénile, de détermination cardiaque, qui serait fréquente : chez 10 % des sujets morts après 80 ans, chez 50 % des sujets morts après 90 ans. WRIGHT constate une amylose cardiaque chez 37 % des sujets de plus de 70 ans, une amylose cérébrale chez 63 % des sujets de plus de 70 ans. Les malades atteints de myélome sont un peu plus jeunes, mais il existe indéniablement une tranche d'âge commune aux deux affections, qui doit intervenir dans le calcul de la fréquence de l'association morbide. La présence d'une globuline monoclonale n'implique pas obligatoirement le diagnostic de myélome, mais elle n'est pas rare (2 fois sur 4) dans l'amylose sénile, selon HALLEN. Même si l'on ne retient que la présence d'une globuline monoclonale sans autres manifestations de myélome, l'amylose semble rare : 5 fois sur 108, selon HALLEN; 7 fois sur 104, pour DANON, CLAUVEL et SELIGMANN; pas une fois sur 11, selon CLAUVEL.

Prenons maintenant le problème dans l'autre sens, et recherchons la fréquence du myélome au cours de l'amylose; elle semble nettement supérieure à celle de l'amylose dans le myélome. La tumeur maligne peut en effet déterminer l'apparition de dépôts de substance amyloïde. OSSERMAN, sur 27 amyloses primitives, trouve 13 fois un myélome, KYLE et BAIRD, sur 81 amyloses, 11 myélomes; BARTH, sur 15 amyloses, 2 myélomes; COHEN, sur 42 amyloses, 10 myélomes.

En ajoutant les deux séries de statistiques, se dégage bien l'impression d'une certaine fréquence de l'association amylose systématisée — myélome, ou encore de l'association amylose-globuline monoclonale sans myélome. Mais on ne peut suivre OSSERMAN, selon qui, l'amylose est toujours en rapport avec un myélome ou un prémyélome sous-jacent.

Dans sa thèse inspirée par M. le Professeur DEGOS et soutenue à Paris en 1970, J.E. REVUZ apporte dix observations d'amylose cutanéo-muqueuse certaine, avec :

— dans trois cas étudiés en immuno-électrophorèse, un myélome à chaîne légère d'un seul type;

— dans trois cas, un myélome avec hypergammaglobulinémie en protéinurie thermosoluble;

— dans un cas, un myélome avec globuline monoclonale de migration beta dans le sang et l'urine, non étudié par immuno-électrophorèse;

— dans un cas, une lymphocytose médullaire avec plasmocytose et IgM sérique, cas frontière avec la maladie de Vandenström comme dans l'observation de BUREAU;

— dans un cas, une protéinurie thermosoluble migrant en bande étroite à l'électrophorèse, sans aucun signe de myélome. Mais les derniers mois de l'évolution se sont déroulés hors de toute surveillance médicale, et il n'est pas rare que des malades paraissant d'abord indemnes aient présenté tardivement des signes de myélome;

— dans deux cas enfin, ni protéine anormale, ni signes de myélome n'ont accompagné le diagnostic d'amylose. Mais ces malades n'ont pas été suivis; chez l'un d'eux, des symptômes terminaux auraient été compatibles avec le diagnostic ultime de myélome. Dans cette série comme dans les autres cas publiés et comme dans notre propre observation, il apparaît que le myélome reste à l'arrière-plan du tableau clinique, l'amylose occupant le devant de la scène.

Il semble donc que dans cette association amylose-myélome, la symptomatologie prenne un aspect particulier :

— fréquence de protéines urinaires de Bence-Jones;

— rareté des signes osseux;

— taux faible de la globuline pathologique circulante, à rapprocher de la fréquence des protéines de Bence-Jones;

— aspect particulier des plasmocytes, sécrétoires, ou présentant des inclusions cytoplasmiques en oursin (KEMPF).

Mais ces données classiques peuvent être contestées, parce que la classification des amyloses est difficile à établir et parce qu'elles s'expriment par une symptomatologie clinique très polymorphe.

DEGOS se demande si l'association macroglossie, signes cutanés, atteinte cardiaque, syndrome du canal carpien, permettant d'évoquer le diagnostic d'amylose, ne serait pas également en faveur d'un myélome concomittant, comme ce fut le cas chez notre malade. Cet auteur reconnaît que le recrutement de ses cas, publiés dans la thèse de REVUZ, est à point de départ dermatologique, mais il souligne que presque toutes les amyloses ainsi diagnostiquées, ont été associées à un myélome, ce que BARTH a également noté, de même que COHEN. Mais également, lorsque les observations proviennent d'autres services que dermatologiques, la triade macroglossie — purpura — syndrome du canal carpien, dans une amylose bien diagnostiquée, l'association à un myélome paraît fréquente, voire même constante pour certains auteurs.

Le pronostic est sombre et la mort survient quelques mois après que le double diagnostic a été posé : c'est ce que l'on observe dans les cas de DEGOS et REVUZ, de COHEN et dans notre cas également. Certes les anamnétiques permettent souvent de faire remonter à plus loin dans le temps le début de l'affectation qui a évolué sous le tableau anatomoclinique d'amylose, elle-même responsable de la mort. Le myélome paraît dans ce cas ne jouer qu'un rôle de second plan dans la symptomatologie, mais semble bien intervenir pour qu'une évolution jusque-là prolongée connaisse rapidement une fatale accélération.

Les conceptions actuelles sont donc en faveur d'une forme particulière d'amylose réunissant une macroglossie, des déterminations cutanéo-muqueuses, cardiaque, carpienne, presque toujours associées à la présence d'une globuline monoclonale sérique ou urinaire, souvent une protéine de Bence-Jones, globuline qui est très souvent symptomatique d'un myélome. Le diagnostic peut demeurer incertain, lorsque les recherches du myélome n'ont pas été suffisamment poussées, lorsqu'on manque du recul nécessaire pour affirmer l'absence de myélome devant une globuline monoclonale apparemment isolée. DEGOS se demande même si la brièveté de l'évolution de l'amylose avec globuline monoclonale n'explique pas l'absence de myélome, la dystrophie plasmocytaire n'ayant ainsi pas eu le temps de s'extérioriser.

VII. ESSAI D'INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

Les rapports entre formation de la substance amyloïde et les immunoglobulines sont aujourd'hui bien établis. La production de protéines de BENCE JONES, chaînes légères libres d'un seul type, dans le sang et dans les urines, leur présence dans la substance amyloïde, ont pu être affirmées grâce aux études en immunofluorescence. En même temps, on devait constater la présence de substance amyloïde dans les plasmocytes, dont le rôle dans la sécrétion des immunoglobulines est bien vérifiée. Pourtant les études histochimiques, immunologiques et ultrastructurales ont établi l'absence de relation directe, de parenté, entre substance amyloïde et immunoglobulines, puisque l'amylose peut s'observer chez des sujets agammaglobulinémiques; les examens ultrastructuraux ont par ailleurs montré que la substance amyloïde, fibrillaire, diffère totalement des immunoglobulines; on ne trouve pas non plus de similitude antigénique. La microscopie électronique est venue infirmer la notion d'amylose intra-plasmocytaire. On est ainsi arrivé à la notion que la substance amyloïde est une glycoprotéine, de nature non immunoglobulinique, non sécrétée par le plasmocyte. S'il n'y a donc pas de rapport direct entre la substance amyloïde et les immunoglobulines, la pathogénie de l'association amylose-myélome ne peut faire appel à une parenté des substances produites, ni à celle des cellules productrices. Mais il était logique de tenter de relier les deux affections, amylose et myélome, en étudiant le rôle des troubles de l'immunité dans la genèse de l'amylose.

On a souvent mis en jeu les réactions immunitaires dans la pathogénie de l'amylose, en supposant que les malades atteints étaient en état d'hyperimmunisation; en fait, récemment, on a constaté que l'amylose survenait surtout en cas de carence immunitaire, tant cellulaire qu'humérale, comme l'ont montré des observations expérimentales et cliniques. Il a été possible de susciter une amylose expérimentale chez l'animal par les injections renouvelées de caséine ou mieux d'azocaséine pratiquées quotidiennement. On assiste alors à la constitution d'une phase pré-amyloïde, avec cellules pyroninophiles, hyperglobulinémie, ce qui correspond à une réponse immunitaire normale. Une seconde phase comporte la disparition des phénomènes précédents, tandis que surviennent des cellules à inclusions PAS positif autour desquelles se dépose la substance amyloïde tandis qu'apparaît l'hypogammaglobulinémie. On peut donc admettre que sous l'influence de stimulations antigéniques renouvelées, les cellules immunologiquement compétentes réagissent par une réponse spécifiquement cellulaire, leur transformation en cellules pyroninophiles, et par une réponse spécifiquement humorale, l'hyperglobulinémie; à la seconde phase, ces cellules, saturées par l'accumulation d'antigène, transmettent aux cellules réticulaires une information amyloïdogène (REVUZ et DEGOS). Le transfert expérimental de l'amylose apporte des informations interprétables dans le même sens.

Pour expliquer les troubles de l'immunité humorale, les informations cliniques semblent réduites, encore que le myélome soit le meilleur témoin de ces perturbations, l'apparition de l'immunoglobuline pathologique étant contemporaine d'une baisse importante du taux des autres immunoglobulines. Il existe, nous l'avons dit, des cas d'amylose chez des sujets en hypogammaglobulinémie sévère, ce qui est plausible si l'on admet qu'entre amylose et déficit humoral immunitaire, existe une relation directe. Il n'en reste pas moins que l'agammaglobulinémie reste peu fréquente dans l'amylose et dans le myélome, *a fortiori* en cas d'association de ces deux états pathologiques. Les données expérimentales et cliniques ne permettent pas, en définitive, d'établir avec précision la nature et la fréquence des troubles de l'immunité humorale à l'origine de l'amylose.

Les troubles de l'immunité cellulaire ont été également envisagés dans la pathogénie de l'amylose. Celle-ci est spontanément fréquente dans la vieillesse, période de la vie où précisément se produit une dépression des phénomènes immunitaires. Mais s'il y a fréquence de l'association amylose-perturbations de l'immunité cellulaire, un lien de causabilité entre les deux phénomènes ne peut être solidement établi.

Les méthodes immunosuppressives, utilisées à titre expérimental ou à titre thérapeutique, montrent également que l'amyloïdogénèse est favorisée par la dépression des mécanismes immunitaires. Diverses hypothèses ont, soit combattu, soit défendu, cette notion, qui reste à élucider.

Ces dernières années, a été étudié le facteur dit amyloïdogène, ou facteur favorisant la production de l'amylose. Sa réalité, sa nature, son mode d'action, restent encore discutés. Le facteur amyloïdogène serait sécrété sous l'influence d'une stimulation antigénique, ce qui favoriserait une carence immunitaire. Cette sécrétion se situerait au niveau des cellules réticulo-endothéliales, et correspondrait à une réponse non spécifique vis-à-vis de stimuli variés.

Du point de vue de sa nature, ce facteur amyloïdogène serait une globuline, mais ne faisant pas fonction d'anticorps. La substance amyloïde se formerait dans les réticulocytes sous l'action du

facteur amyloïdogène, dans un organisme en état de carence immunitaire. Selon JANIGAN (1969) il pourrait y avoir relation, ou parenté, entre le facteur amyloïdogène et les globulines sans fonction anticorps, sécrétées dans des conditions de stimulation antigénique massive et répétée; et également entre le facteur amyloïdogène et les immunoglobulines pathologiques présentes en cas de myélome.

Si la plupart des auteurs refusent de formuler ou d'admettre une hypothèse pathogénique satisfaisante, et pour l'amylose, et pour l'association amylose-myélome, il faut citer les efforts de BARTH pour concilier entre elles des données disparates, voire contradictoires. Cet auteur montre dans des expériences personnelles que selon le mode de stimulation antigénique utilisé, selon le type de souris employé on pourra obtenir :

— soit une amylose,

— soit un myélome,

— soit une hypergammaglobulinémie.

On pourrait donc admettre que les deux systèmes : plasmocytes-immunoglobuline d'une part, cellules réticulo-endothéliales-amylose, d'autre part, que ces deux systèmes, disons-nous, pourraient être apparentés, puisqu'ils ont une commune origine : la cellule souche, dont les potentialités sont diverses.

Cette cellule souche subissant des stimuli variés, pourrait aussi bien évoluer vers la cellule réticulaire que vers le plasmocyte. La stimulation de la lignée plasmocytaire va provoquer une prolifération qui peut aussi bien prendre le type myélomateux, malin, que le mode de paraprotéinémie limitée, dont l'évolution ultérieure n'est pas souvent élucidée. On peut donc expliquer que, dans certains cas mais non dans tous, la prolifération réticulaire est à l'origine de la coexistence et de l'amylose, et d'une immunoglobuline pathologique.

Il reste encore à expliquer le type de distribution de l'amylose lorsque celle-ci est associée à un myélome. La topographie de l'amylose associée est beaucoup plus atypique que lorsque la maladie amyloïde demeure isolée.

*
**

Dans la mesure où des conclusions nettes sont possibles, il semble que l'on puisse actuellement considérer l'association amylose-myélome comme non exceptionnelle encore que parfois difficile à diagnostiquer; que l'amylose, dans ces conditions, prenne un type assez particulier, dominé le plus souvent par la forme cutanéo-muqueuse, avec atteinte du canal carpien et atteinte viscérale, surtout cardiaque. Une tel syndrome doit faire rechercher systématiquement un trouble du métabolisme des immunoglobulines, et plus particulièrement, l'expression cytologique, humorale et immunologique d'un myélome associé, masqué par la symptomatologie prédominante de l'amylose.

L'existence du myélome confère à l'amylose une particulière sévérité, une évolution mortelle en quelques mois étant la règle presqu'absolue. Si ces faits d'observation sont bien établis, leur interprétation pathogénique est moins nette, et se limite jusqu'ici à des hypothèses plausibles, mais non encore démontrées.

VIII. CONCLUSIONS

I. Chez une malade de 72 ans entrée pour un bilan motivé par une anémie, et trouvée porteuse d'un nodule labial, les investigations histologiques, biologiques et immunologiques firent découvrir une amylose, et, ultérieurement, un myélome. C'est cette observation inédite qui a été le point de départ d'une étude consacrée aux rapports éventuels entre les deux affections, dont la coexistence ne paraît nullement exceptionnelle.

II. Les conceptions actuelles concernant les amyloses cutanéo-muqueuses, toujours susceptibles de s'accompagner de déterminations viscérales, cardiaques surtout, mais aussi digestives, hépatiques, rénales, musculaires, articulaires parfois, permettent un diagnostic fondé sur l'histologie, la biochimie, les caractères ultra-structuraux étudiés sur biopsie. La présence constante de chaînes légères d'immunoglobines pathologiques dans le sang ou dans les urines permet d'invoquer un mécanisme immunitaire présidant à la formation de la substance amyloïde. Si les rapports directs entre amylose et immunoglobines ne peuvent plus être retenus, par contre, un trouble de l'immunité humorale, un déficit de l'immunité cellulaire sont très habituellement constatés; mais on ne peut encore établir avec certitude leurs rapports de causalité.

III. Le diagnostic de myélome, par ailleurs, implique classiquement l'association de lésions osseuses typiques, d'une plasmocytose maligne, d'une globuline monoclonale, les immunoglobines sériques étant abaissées.

IV. La pathogénie de la coexistence d'une amylose et d'un myélome se ressent des incertitudes qui planent sur chacun de ces deux états pathologiques. Toutefois, il apparaît que la présence du myélome imprime à l'amylose dont la symptomatologie reste au premier plan, certains caractères évocateurs : lésions cutanéo-muqueuses à type de purpura, de nodule, syndrome du canal carpien, atteinte cardiaque, évolution accélérée, mortelle en quelques mois après le diagnostic de myélome. On se trouve ainsi devant une entité clinique assez bien définie encore que les rapports susceptibles d'unir les deux affections restent à élucider.

V. Sur le plan thérapeutique, on se trouve assez désarmé. L'administration d'immunosuppresseurs et de corticoïdes ne semble pas devoir agir, certaines observations prouveraient au contraire leur rôle peut-être néfaste.

BIBLIOGRAPHIE

Azzopardi J.G., Lehner T.
Systematic amyloidosis and malignant disease
Journ. Clin. Path. 1966 **19** p. 539-544

Baird E., Bennett W.
Amyloidosis complicating myeloma
Med. Clin. North Americal 950 **34** p. 1151-1159

Barth W.F., Willerson J.T., Waldmann T.A., Decker J.L.
Primary amyloidosis, clinical, immunochemical and immoglobin metabolism sturies in fifteen patients
Am. Journ. Med. août 1969 **47** p. 259-273

Bureau Y., Senelar R., Barrière H., Bureau B., Litoux P., Bray B.
Macroglobulinémie au cours d'une maladie de Kahler
Presse Méd. 24 avril 1968 **76** p. 961-964

Cathcart E.S., Cohen A.S.
Relation between isolated human amyloid fibrils and human- gamma-globulin and its subunits
Journ. Immunol. 1966 **96** p. 239-244

Cathcart E.S., Shirahama I., Cohen A.S.
Isolation and identification of a plasma component of amyloid
Biochem. Biophys. Acta 1967 **147** p. 392-399

Clauvel J.P.
Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique Ig G ou Ig A en l'absence de maladie de Kahler
Thèse de Paris 1968

Clerici E., Provini L., Mocarelli P.
Autoantigenic nature of amyloid
Proc. I st Congr. Europ. Soc. Path. Warsaw 1966 p. 195
Journ. Lab. Clin. Med. 1969 **74** p. 145

Conn R.R., Sundberg R.D.
Amyloid disease of the bone marrow
Am. Journ. Path. 1961 **38** p. 61

Cousin de Mauvoisin P.
Contribution à l'étude de la maladie amyloïdosique systématisée de LUBARCH-PICK associée à un myélome multiple. A propos d'un cas
Thèse de Paris 1965

Creyssel R., Charvillat L., Morel P., Matray F., De Mense S., Croizat P.
Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes (50 cas).
Revue Lyonn. Méd. 1965 **5** p. 129

Degos R., Garnier C., Ossipowski B., Boutet R., Pernot J.M.
Amyloïdose systématisée linguale associée à un myélome des os
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph. 1955 **62** p. 291

Degos R., Garnier G., Delort J., Civatte J., Auzepy Ph.
Amyloïdose systématisée avec plasmocytose médullaire
Bull. Soc. Dermat. Syph. 1958 **65** p. 240 - ibid. 1959 **66** p. 16

Fauvert Hartmann H., Mallarmé J., Boivin R.
Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de maladie de Kahler
Revue du Pratiicen 1959 **9** p. 1749-1762

Fruhling L., Kempf J., Chaldi A.
Les amyloïdoses dans les affections malignes à plasmocytes
Ann. Anat. Path. 1962 **7** p. 87

Gafni J., Merker H.J., Shibolet S., Sohar E., Heller H.
On the origin of amyloid: study of an amyloid tumor in multiple myeloma
Ann. Int. Med. 1966 **65** p. 1031

Glenner G.G., Ein D., Eanes E.D., Bladen H.A., Terry W., Page D.L.
Creation of "Amyloid" fibrils from Bence Jones proteins in vitro
Science 18 nov. 1971 **174** p. 4010-4012

Glenner G.G., Ein D., Terry W.D.
The immunoglobulin origin of amyloid
Am. Journ. Med. fév. 1972 **52** p. 141-147

Janigan D.T., Druet R.L.
The role of the immunologic apparatus in the pathogenesis of experimental amyloidosis
Israel Journ. Med. Sc. 1968 **4** p. 1035

Kempf M.J.
La sécrétion des immunoglobulines sériques par le plasmocyte
Thèse de Strasbourg 1961

KIMBALL K.G.
Amyloidosis in association with neoplasic disease
Am. Int. Med. 1961 **55** p. 958

KYLE R.A., BAIRD E.D.
Primary systematic amyloidosis and myeloma
Arch. Int. Med. 1961 **107** p. 344

LEVI D.F., WILLIAMS R.C. jr, LINDSTROM F.D.
Immunofluorescent studies of the myeloma kidney with special reference to light chain disease
Am. Journ. Med. juin 1968 **44** p. 922-933

LIENHARD G.
Contribution à l'étude des rapports de l'amyloïdose et des plasmocytoses malignes
Thèse de Paris 1963

LIU C.T., DALHKE M.B.
Bone marrow finding of reactive plasmocytosis
Am. Journ. Clin. Path. 1967 **48** p. 546

MAGNUS LEVY A.
Amyloidosis in multiple myeloma
Journ. Mount Sinai Hosp. 1952 **19** p. 18

MESNIER F., HOERNI B., MAUGE C., CHAUVERGNE J., SIMON G.
Myélome Ig D
Soc. Anatomoclin. Bordeaux 13 janv. 1970 **in** Bordeaux Med. 1970

NOBLE J.P.
Manifestations cutanéo-muqueuses révélatrices du myélome multiple
Thèse de Paris 1966

OLMER J., MONGIN M., MURATOIRE R., DENIZET D.
Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines
Masson éd. Paris 1961

PARAF A., SORS C.H., HAFSIA M., BENCHETRIT J.
Amylose périvasculaire diffuse avec immunoglobine pseudo-myélomateuse secondaire à une infection biliaire
Bull. Méd. Soc. Hôp. Paris 14 juin 1968

PERLOFF J.K.
Some unusual cutaneous, cardiac, and gastrointestinal manifestations of systematized amyloidosis associated with multiple myeloma
Journ. Mount Sinai Hosp. 1954 **21** p. 195

PIERPAOLI W., CLERICI E.
Immunological aspects of experimental amyloidosis
Experientia (Bâle) 1964 **20** p. 693

PROPP S., SCHAREMAN W.B., BEERE R.T., WRIGHT A.W.
Atypical amyloidosis associated with non thrombocytopenic purpura and plasmocytic hyperplasia of the bone marrow
Blood 1954 **9** p. 397

RAM J.S., DELILLIS R.A., GLENNER G.G.
Amyloid VI. Is human amyloid immunogenic?
Intern. Arch. Allergy 1968 **34** p. 269

RAYNAUD R., BROCHIER M., GRIGUER P., TADEI A.
Sur un cas associant la maladie de Kahler et la macroglobulinémie
Sang 1969 **30** p. 822

REVUZ J.E.R.
Amyloïdose cutanéo-muqueuse. Ses rapports avec le myélome
Thèse de Paris 1970

SERRE H., JAFFIOL C.
Les anomalies protéiques dans le myélome multiple. Les formes biologiques atypiques et l'origine des protéines myélomateuses
Presse Méd. 1958 **66** p. 2044

SHIRAHMA T., COHEN A.S.
Electron microscopic studies of amyloid associated with multiple myeloma
Fed. Proc. 1966 **25** p. 419

VIDAL J., SERRE H., PAGES A., BARJON M.C., MICHEL F.B., GAL J., BAUMELON H.
Amylose osseuse massive révélée par une fracture spontanée
Presse Méd. 9 mai 1970 **78** p. 1067-1068

WARTER J., VOEGTLIN R., ROUILLARD J.M.., SIMLER M.
Amyloïdose systématisée et myélome plasmocytaire
Presse Méd. 1954 **62** p. 466

WARTER J., MENTZ J.M., GILLET B.
Amylose et myélome, **in** La maladie amyloïde
Paris 1965 1 vol. Masson éd.

L'amyloïdose
XXXV[e] Congrès Français de Médecine Paris 23-25 sept. 1965

TABLE DES MATIÈRES

	pages
I. Introduction	9
II. Historique	11
III. Observation	15
IV. Les amyloses cutanéo-muqueuses	25
V. Les myélomes	31
VI. L'association amylose-myélome	35
VII. Essai d'interprétation pathogénique	39
VIII. Conclusions	43
Bibliographie	45